(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 20. Februar 2003 (20.02.2003)

#### PCT

# (10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 03/013521 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation?: A61K 31/425, A61P 43/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08691
- (22) Internationales Anmeldedatum:

3. August 2002 (03.08.2002)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

101 38 275.8

10. August 2001 (10.08.2001) D.

- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEHR, Erich [DE/DE]; in der Toffel 5, 55425 Waldalgesheim (DE). MIERAU, Joachim [DE/DE]: An den Weiden 3, 55127 Mainz (DE). PIEPER, Michael, Paul [DE/DE]: Waldstrasse 20, 55411 Bingen (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, BE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht:

- --- mit internationalem Rechercheabericht
- vor Ablauf der f\u00e4r Anderungen der Anspr\u00e4che geltenden Frist; Ver\u00f6ffentlichung wird wiederholt, falls \u00e4nderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



(54) Bezeichnung: VERBINDUNGEN ZUR BESEITIGUNG UND/ODER LINDERUNG DER ANHEDONIE

- (57) Abstract: The invention relates to the use of dopamine antagonists for the production of medicaments to eliminate and/or relieve anhedonia.
- (57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Dopaminagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Beseitigung und/oder Linderung der Anhedonie.



WO 03/013521 PCT/EP02/08691

VERBINDUNGEN ZUR BESEITIGUNG UND/ODER LINDERUNG DER ANHEDONIE

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Dopaminagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Beseitigung und/oder Linderung der Anhedonie.

5

#### Hintergrund der Erfindung

Der Begriff der Anhedonie wird im Stand der Technik zur Bezeichnung einer Reihe symptomatischer Zustände verwendet. So bezeichnet Anhedonie beispielsweise den Verlust der Lebensfreude sowie die Unfähigkeit, Freude durch Erlebnisse oder Anregungen zu empfinden, die normalerweise Vergnügen bereiten. Anhedonie wird gelegentlich in soziale Anhedonie (beispielsweise den Verlust der Freude, mit Freunden zusammen zu sein) und psychische Anhedonie (beispielsweise den Verlust der Freude an der Beobachtung der Schönheit der Natur) eingeteilt. Als Symptom findet sich Anhedonie bei psychiatrischen Krankheitsbildern wie der majoren Depression, der Schizophrenie sowie bei Abhängigkeitserkrankungen. Gegebenenfalls tritt Anhedonie auch als Folge schwerer Belastungen und Extremsituationen auf.

#### Beschreibung der Erfindung

20 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Dopaminagonisten zur Beseitigung und/oder Linderung der Anhedonie in therapeutisch wirksamen Dosen sinnvoll zum Einsatz gelangen k\u00f6nnen.

Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf die Verwendung von 25 Dopaminagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Beseitigung und/oder Linderung der Anhedonie.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Dopaminagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Beseitigung und/oder Linderung der Anhedonie bei Abhängigkeitserkrankungen.

Unter Abhängigkeitserkrankungen werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Erkrankungen oder Störungen des Gesundheitszustandes verstanden, die sich aus der physischen und/oder psychischen Abhängigkeit eines Individuums von beispielsweise Medikamenten und/oder Drogen ergeben.

Medikamentenabhängigkeit kann sich beispielsweise ergeben durch regelmäßige Einnahme von Wirkstoffen, wie beispielsweise Opiaten. Drogenabhängigkeit kann sich beispielsweise ergeben durch regelmäßige Einnahme von Heroin, Cocajn.

Marihuana und ähnlichem. Unter Drogenabhängigkeit wird im Rahmen der

WO 03/013521 PCT/EP02/08691

vorliegenden Erfindung ferner verstanden, die physische und/oder psychische Abhängigkeit von Alkohol, Coffein oder Nikotin durch regelmäßigen Konsum alkoholischer oder Coffein-haltiger Getränke und Tabakwaren.

Unter Abhängigkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung werden auch generelle, nicht substanzbedingte Abhängigkeiten verstanden, wie sie beispielsweise bei Eßsucht oder Spielsucht etc. beobachtbar sind.

Der Entzug von gewohnten, belohnenden Auslösern führt in der Regel zu einer Reihe von pathologischen psychophysiologischen Reaktionen. Im Stand der Technik sind Therapieansätze bekannt, bei denen versucht wird, eine Substitution der ursprünglichen Suchtauslöser durch andere, weniger schädigende Substanzen durchzuführen. Diese sollen den Entzug mildern, ohne selbst die Abhängigkeit zu fördern. Als zielgerichteter wird angesehen, die Symptomatik der Abhängigkeit genauer zu analysieren und diese dann zielgerichtet zu beheben. Dies bedeutet zwar zunächst nur eine symptomatische Behandlung, durch die Befreiung vom Zwang der immer wieder neuen Einnahme der suchterzeugenden Agentien erhält der Organismus aber die benötigte Zeit zur längerfristigen Selbstheilung.

Beim Entzug treten vor allem Erregungs- und Unruhezustände sowie ausgeprägte
Anhedonie auf. Während bei ersteren mit entsprechenden präklinischen Ansätzen
bereits Therapieansätze versucht wurden, konnte bisher mangels geeigneter
präklinischer Modelle die Anhedonie nicht gezielt therapiert werden.
Hier greift die vorliegende Erfindung: In einem neu entwickelten Versuch kann
präklinisch erstmals Anhedonie bei Tieren wahrscheinlich gemacht werden, und
überraschenderweise haben gerade in diesem Modell die beanspruchten
Substanzen überzeugend gewirkt. Sie behoben die Anhedonie-Symptome mit
überzeugender Reproduzierbarkeit in ungewöhnlich niedrigem Dosisbereich. Bisher
konnte eine derartig überzeugenden Wirkung bei keiner anderen Substanz
nachgewiesen werden.

30

Bevorzugte im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare Dopaminagonisten sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol, Ropinirol, Apomorphin, Lisurid, Tergurid, Pergolid, Cabergolin, Bromocriptin, Ropinirol, (-)Quinpirol und (+)-7-OH-DPAT gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, gegebenfalls in Form der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate.

Besonders bevorzugte Dopaminagonisten im Rahmen der erfindungsgemäßen Anwendung sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol,

10

und Ropinirol, gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, gegebenfalls in Form der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate.

- Von herausragender Bedeutung im Rahmen der erfindungsgemäßen Anwendung sind die Dopaminagonisten ausgewählt aus Pramipexol und Talipexol, gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, gegebenfalls in Form der pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate.
- Eine Bezugnahme auf einen der vorstehend genannten Dopaminagonisten schließt eine Bezugnahme auf die gegebenenfalls existierenden Enantiomere der jeweiligen Verbindung mit ein. Beispielsweise schließt eine Bezugnahme auf Pramipexol die Bezugnahme auf das (+)-Enantiomer sowie auf das (-)-Enantiomer mit ein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kommt allerdings dem (-)-Enantiomer eine besondere Bedeutung zu.
- Die erfindungsgemäß einsetzbaren Dopaminagonisten können gegebenenfalls in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate verwendet werden. Unter pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen der Dopaminagonisten werden erfindungsgemäß solche Salze verstanden, die ausgewählt sind aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure, wobei die Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, und Essigsäure besonders bevorzugt sind. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei den Salzen der Salzsäure zu.
- Im Falle des erfindungsgemäß besonders bevorzugt einsetzbaren Pramipexols

  gelangen ebenfalls bevorzugt die Hydrochloride zur Anwendung, wobei
  diesbezüglich dem Pramipexoldihydrochlorid eine besondere Bedeutung zukommt.

  Von den Hydraten des Pramipexols ist das Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat
  besonders bevorzugt.
- Die erfindungsgemäß einsetzbaren Dopaminagonisten können gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Anwendung gelangen. Bevorzugte Kombinationspartner sind Verbindungen ausgewählt aus den Klassen der Antidepressiva, Anxiolytica und Sedativa. Über synergistische Effekte bei der beabsichtigten Wirkung können im Falle des Einsatzes von Kombinationen

PCT/EP02/08691

enthaltend neben Dopaminagonisten einen der vorstehend genannten weiteren Wirkstoffe die Dosierung der Einzelkomponenten verringert werden.

Die Dosierung der Dopaminagonisten ist naturgemäß stark abhängig von der Stärke der zu therapierenden Symptomatik einerseits sowie von der Wahl des Wirkstoffs andererseits. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken seien an dieser Stelle mögliche Dosierungen insbesondere für die erfindungsgemäß besonders bevorzugte Verbindung Pramipexol angegeben. Pro Tag kann diese in Dosierungen von etwa 0,05 bis 3 mg, bevorzugt von etwa 0,1 bis 1,5 mg Verwendung finden. Diese Dosierungen sind bezogen auf Pramipexol in Form seiner freien Base. Bezogen auf die bevorzugt zum Einsatz gelangende Salzform Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat entsprechen die vorstehend genannten Dosierungen etwa 0,07 bis 4,26 mg, bevorzugt 0,14 bis 2,13 mg Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat pro Tag.

15

Schichten bestehen.

Eine mögliche und nur als beispielhaft erläuternd zu verstehende Vorgehensweise zur Dosierung ist nachfolgend ausgeführt (bezogen auf Pramipexol in Form seiner freien Base): Individuelle Dosistitration in wöchentlichen Abständen je nach Wirkung und Verträglichkeit.

- 20 1. Woche: 3mal täglich 1 Tablette enthaltend 0,088 mg Pramipexol;
  - 2. Woche: 3mal täglich 1 Tablette enthaltend 0,18 mg Pramipexol;
  - 3. Woche und folgende: 3mal täglich 1/2 Tablette enthaltend 0,7 mg Pramipexol.

Die Dopaminagonisten k\u00f6nnen im Rahmen der erfindungsgem\u00e4\u00dfen Anwendung
 oral, transdermal, intrathecal, inhalativ, nasal oder parenteral verabreicht werden.
 Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Z\u00e4pfchen,
 L\u00f6sungen, S\u00e4fte, Emulsionen, dispersible Pulver oder Pflaster. Bez\u00fcglich m\u00f6glicher Ausf\u00fchrungsformen einer erfindungsgem\u00e4\u00df einsetzbaren transdermalen
 Applikationsform wird an dieser Stelle insbesondere bez\u00fcglich Pramipexol auf die
 Ausf\u00fchrungsbeispiele gem\u00e4\u00df US 5112842 verwiesen, auf die hiermit ausdr\u00fccklich
 Bezug genommen wird. Tabletten k\u00f6nnen beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten
 Verd\u00fcnnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker,
 Sprengmitteln, wie Maisst\u00e4rke oder Algins\u00e4ure, Bindemitteln, wie St\u00e4rke oder
 Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten k\u00f6nnen auch aus mehreren

Im Folgenden sind einige Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare pharmazeutische Zubereitungen angegeben. Diese dienen lediglich der beispielhaften Erläuterung, ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu beschränken.

5

## <u>Tablette 1:</u>

	Bestandteile:	mg
10	Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat	1,00
	Mannitol	121,50
	Maisstärke	79,85
	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	2,30
	Polyvidon K25	2,35
15	Magnesiumstearat	3,00
	Gesamt	210,00

### Tablette 2:

20	Bestandteile:	mg
	Pramipexol	0,5
	Mannitol	122,0
	Maisstärke, getrocknet	61,8
25	Maisstärke	18,0
	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	2,4
	Polyvidon K25	2,3
	Magnesiumstearat	3,0
	Gesamt	210,0

30

# Tablette 3:

	Bestandteile:	mg
35		
	Pramipexol	0,25
	Mannitol	61,00
	Maisstärke	39,90
	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	1,20

WO 03/013521

### PCT/EP02/08691

	6
Polyvidon K25	1,15
Magnesiumstearat	1,5
Gesamt	105,00

5

# Tablette 4:

	Bestandteile:	mg
10	Pramipexol	0,125
	Mannitol	49,455
	Maisstärke getrocknet	25,010
	Maisstärke	7,300
	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	0,940
15	Polyvidon K25	0,940
	Magnesiumstearat	1,230
	Gesamt	85,000

## 20 Lösung zur Injektion:

Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat	0,3 mg
Natriumchlorid	0,8 mg
Benzalkoniumchlorid	0,01 mg

25 Aqua ad injectionem ad 100 ml

WO 03/013521 PCT/EP02/08691

## 7 Patentansprüche

- Verwendung von Dopaminagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Beseitigung und/oder Linderung der Anhedonie.
- Verwendung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Beseitigung und/oder Linderung der Anhedonie bei Abhängigkeitserkrankungen.

5

- Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere, bevorzugt ein Dopaminagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol, Ropinirol, Apomorphin, Lisurid, Tergurid, Pergolid, Cabergolin, Bromocriptin, Ropinirol, (-)Quinpirol und (+)-7-OH-DPAT gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, gegebenfalls in Form der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate verwendet werden.
- Verwendung nach Anspruch 3, wobei der Dopaminagonist ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol, und Ropinirol,
   gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, gegebenfalls in Form der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate.

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

int mai Application No Purruit 02/08691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/425 A61P A61P43/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC 8. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K IPC 7 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data hase consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Reisvani to claim No. Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Category \* 1-4 WILLNER P: LAPPAS, S; CHEETA, S; MUSCAT, X R: "Reversal of stress-induced anhedomia by the dopamine receptor agonists, pramipexole" PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 115, 1994, pages 454-462, XP009002717 abstract 1,2 χ WO OO 61156 A (CORNFELDT MICHAEL ;TITAN PHARMACEUTICALS INC (US); ALLEN RICHARD C) 19 October 2000 (2000-10-19) abstract claims 1-28 3.4Á -/--Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. Special categories of cited documents "T" later document published after the international filling date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the an which is not considered to be of particular relevance acitaevai \*E\* earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication cate of another citation or other special mason (as specified) \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-ments, such combination being obvious to a person skilled \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means in the art. P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of the international search 03/01/2003 13 December 2002 Authorized officer Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 Nt. - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31--70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Taylor, G.M. Fax: (+31-70) 348-3016

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tn onal Application No Full ZP 02/08691

C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Gategory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reisvant to claim No.
A	US 5 177 081 A (KAMINSKI RAM) 5 January 1993 (1993-01-05) abstract column 1, line 28 claims 1-7	1-4
A	WO 98 51310 A (SAVOLA JUHA MATTI ;SCHEININ MIKA (FI); VIITAMAA TIMO (FI); SALLINE) 19 November 1998 (1998-11-19) abstract page 2, line 7 claims 1-8	1-4
A	LYNCH, M R: "Selective effects on prefrontal cortex serotonin by dopamine D3 receptor agonism: interaction with low-dose haloperidol" PROG. NEURO-PSYCHOPHARMACOL. & BIOL. PSYCHIAT., vol. 21, 1997, pages 1141-1153, XP001120814 abstract Conclusions	14

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

iformation on patent family members

tional Application No

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0061156	Α	19-10-2000	AU	3907100 /	<u></u> A	14-11-2000
			EP	1165100 /	A2	02-01-2002
			NO	20014890 /	A	05-12-2001
			MO	0061156 /	A2	19-10-2000
US 5177081	А	05-01-1993	US	5070101 /	<del></del>	03-12-1991
			US	5453428 /	Ą	26-09-1995
			US	5547969 /	A	20-08-1996
			US	5889033 <i>l</i>	A	30-03-1999
			US	5352688 <i>F</i>	Ą	04-10-1994
WO 9851310	A	19-11-1998	US	5902807 /	<del></del> -	11-05-1999
			ΑU	744096 B	82	14-02-2002
			AU	7433498 /	Ą	08-12-1998
			BR	9808784 /	Ą	01-08-2000
			EE	9900561 /	Ą	15-06-2000
			EP	1003518 #	<b>A</b> 1	31-05-2000
			WO	9851310 A	41	19-11-1998
			HU	0002346 A	<b>A</b> 2	28-05-2001
			JP	2001524979 1	r	04-12-2001
			NO	995469 A	Þ	08-11-1999
			PL	336771 A	41	17-07-2000
			SK	154199 /	43	18-01-2001

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

tionales Aktenzeichen .../EP 02/08691

a. Klassifizierung des anmeldungsgegenstandes IPK 7 A61K31/425 A61P43/00

Nach der internationalen Patentislassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

#### B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindesiprütstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	
X	WILLNER P; LAPPAS, S; CHEETA, S; MUSCAT, R: "Reversal of stress-induced anhedonia by the dopamine receptor agonists, pramipexole" PSYCHOPHARMACOLOGY, Bd. 115, 1994, Seiten 454-462, XP009002717 Zusammenfassung	1-4	
X	WO 00 61156 A (CORNFELDT MICHAEL ;TITAN PHARMACEUTICALS INC (US); ALLEN RICHARD C) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) Zusammenfassung	1,2	
A	Ansprüche 1–28 	3,4	

Weiters Veröffentlichungen sind der Fortsstzung von Feld C zu entnehmen	X Siehe Anhang Patentiamilie
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:  AV Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam sitzuschen ist.  EV älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeidedatum veröffentlicht worden ist.  LV Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genammen Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt).  OV Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Berutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnehmen bezieht dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist.	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum nder dem Prioritähstatura veröffentlicht worden ist und naf der Anmeldung nicht kolfdert, sondern nur zum Verständnis des der Effindung zugrundeitigenden Prinzips oder der ihr zugrundeitigenden Theorie angegeben ist. *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als nau oder auf erfindeitischer Tätigkeit berühend betrachtet werden. *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategone in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nähellegend ist. *&* Veröffentlichung, die Mitglied derseiben Patentfamilie ist.
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenherichts
13. Dezember 2002	03/01/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigler Bediensteter
Europäisches Patentami, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Filipwijk Tet. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Taylor, G.M.

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

\_\_ptionales Aktenzeichen

		with UZ	02/08691		
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTEFILAGEN				
Kalegorie®	Bazaichnung der Veröffemlichung, sowell erforderlich unter Angabe der in Betracht kommende	n Teile	Betr. Anspruch Nr.		
A	US 5 177 081 A (KAMINSKI RAM) 5. Januar 1993 (1993-01-05) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 28 Ansprüche 1-7		1-4		
A	WO 98 51310 A (SAVOLA JUHA MATTI ;SCHEININ MIKA (FI); VIITAMAA TIMO (FI); SALLINE) 19. November 1998 (1998-11-19) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 7 Ansprüche 1-8		1-4		
A	LYNCH, M R: "Selective effects on prefrontal cortex serotonin by dopamine D3 receptor agonism: interaction with low-dose haloperidol" PROG. NEURO-PSYCHOPHARMACOL. & BIOL. PSYCHIAT., Bd. 21, 1997, Seiten 1141-1153, XP001120814 Zusammenfassung Conclusions		1-4		
	••••••••••••••••••••••••••••••••••••••				
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				
		***************************************			
				;	
		***************************************			

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffent

n, die zur seiben Patentfamilie gehören

i jonales Aklenzeichen
.../EP 02/08691

lm Recherchenbericht angeführtes Patentdokume	nt	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0061156	A	19-10-2000	AU	3907100 /	A	14-11-2000
			EP	1165100 /	A2	02-01-2002
			NO		A	05-12-2001
			MO	0061156	A2	19-10-2000
US 5177081	A	05~01~1993	US	5070101	A	03-12-1991
			US	5453428	A	26-09-1995
			US	5547969	A	20-08-1996
			US	5889033	A	30-03-1999
			US	5352688	A	04-10-1994
WO 9851310	A	19-11-1998	US	5902807	A	11-05-1999
			ΑU	744096	B2	14-02-2002
			AU	7433498 /	A	08-12-1998
			BR	9808784 /	A	01-08-2000
			EE	9900561 /	A	15-06-2000
			ΕP	1003518 /	Al	31-05-2000
			MO	9851310 /	A1	19-11-1998
			HU	0002346 /	A2	28-05-2001
			JP	2001524979	T	04-12-2001
			NO		A	08-11-1999
			PL		A1	17-07-2000
			SK	154199 /		18-01-2001